IgG4 合并其他不同 IgG 亚型沉积的特发性膜性肾病患者的临床病理及短期预后分析

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0847

孙帅刚，盛晓笑，张文惠，田慧娟，翟亚玲

基金项目：国家自然科学青年基金项目（81600555）；中国博士后科学基金面上项目（2018M640684）

450052 河南省郑州市，郑州大学第一附属医院肾脏内科
通信作者：翟亚玲，副主任医师；Email：zhaiyaling1988@163.com

【摘要】 目的 本研究旨在探讨 IgG4 合并其他不同 IgG 亚型沉积的特发性膜性肾病（IMN）患者的临床病理特征及短期预后。**方法** 收集 2015 年 1 月至 2018 年 6 月郑州大学第一附属医院肾内科诊断为 IMN 的 1099 例患者资料，其中单纯 IgG4 沉积组 259 例，IgG4 合并 IgG1 沉积组 259 例，IgG4 合并 IgG2 沉积组 29 例，IgG4 合并 IgG3 沉积组 57 例。分析单纯 IgG4 沉积组和 IgG4 合并其他不同 IgG 亚型沉积组临床表现、肾脏病理特征及短期预后。**结果** 1.与单纯 IgG4 沉积组比较，临床上合并 IgG1 沉积组中 24h 尿蛋白定量更高，病理上组织 C3、C4、λ阳性沉积率更高（P 均＜0.05）。2.与单纯 IgG4 沉积组比较，合并 IgG2 沉积组 C3 沉积率更高（P＜0.05）。3.与单纯 IgG4 沉积组比较，合并 IgG3 沉积组白细胞、中性粒细胞、单核细胞、24h 尿蛋白定量更高，肾组织 C3、C4、C1q 沉积率更高，肾小管萎缩及肾间质纤维化更严重（P 均＜0.05）。4.与单纯 IgG4 沉积组比较，各组治疗 6 个月时缓解率均无显著差异。**结论** 合并其他不同 IgG 亚型沉积组患者较单纯 IgG4 沉积组肾脏临床及病理改变更重，半年缓解率无明显差异。可能与不同 IgG 亚型固定补体能力的不同，进而引起后续炎症反应强度不同有关。

【关键词】 特发性膜性肾病；IgG 亚型；补体；临床；病理；预后

基金项目：国家自然科学青年基金项目（81600555）；中国博士后科学基金面上项目（2018M640684）

The analysis of clinicopathological characters and Short-term prognosis in Idiopathic Membranous Nephropathy with IgG4 combined with other different IgG subtypes deposition

SUN Shuaigang，SHENG Xiaoxiao，ZHANG Wenhui，TIAN Huijuan，ZHAI Yaling
Department of nephrology，the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University，Zhengzhou 450052，China
Corresponding author：ZHAI Yaling，Associate Chief Physician；Email：zhaiyaling1988@163.com

【Abstract】 **Objective** The purpose of this study was to investigate the clinical and pathological features and Short-term prognosis of patients with idiopathic membranous nephropathy with IgG4 combined with other IgG subtypes deposition.**Methods** Data were collected from 1099 patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN) diagnosed in the Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2015 to June 2018 .The patients were divided into the simple IgG4 deposition group (259 cases), the IgG4 combined with IgG1 deposition group (259 cases), the IgG4 combined with IgG2 deposition group (29 cases), the IgG4 combined with IgG3 deposition group (57 cases). The clinical manifestations, renal pathology and short-term prognosis of Idiopathic Membranous Nephropathy patients with different IgG subtypes of deposition were compared.**Results** 1.Compared with simple IgG4 patients , IgG4 combined with IgG1 deposition group patients had higer 24h urine protein levels（P＜0.05）; the positive proportion of C3、C4、λ in IgG4 combined with IgG1 deposition group patients was significantly higher than that in simple IgG4 group（P＜0.05）. 2.Compared with simple IgG4 patients , the positive proportion of C3 in IgG4 combined with IgG2 deposition group patients was significantly higher（P＜0.05）. 3. Compared with simple IgG4 patients , IgG4 combined with IgG3 deposition group patients had higer WBC, NE, MO, and 24h urine protein levels（P＜0.05）; the positive proportion of C3、C4、C1q, degree of tubular atrophy and interstitial fibrosis in IgG4 combined with IgG3 deposition group patients was significantly more serious than that in simple IgG4 group（P＜0.05）. 4. Compared with

chinaXiv:202212.00096v1

ChinaXiv合作期刊

simple IgG4 deposition group, there was no significant difference in remission rate of proteinuria in each group after six months of treatment.**Conclusion** Compared with simple IgG4 deposition group, patients with IgG4 combined with other different IgG subtypes deposition present more severe clinical and pathological manifestation, and there was no significant difference in half-year remission rate. It may be related to the different ability of fixation of complement by different IgG subtypes, thus leading to the different inflammatory response.

【**Keywords**】Idiopathic membranous nephropathy；IgG subtypes；Complement；Clinical；Pathology；Prognosis

膜性肾病（membranous nephropathy, MN）是引起成人肾病综合征最常见的原因之一，约 80%为特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy，IMN) ，在 IMN 中约 30%-40%的患者在 5-10 年内进展为终末期肾脏疾病(end-stage renal disease，ESRD)，提示 IMN 研究的重要性[1]。IMN 为一种自身免疫性疾病，病理组织的免疫荧光以 IgG 和 C3 沉积在肾小球毛细血管基底膜外侧为主要特征，约 70%IMN 患者的足细胞表达磷脂酶 A2 受体（Phospholipase A2 receptor，PLA2R）的 IgG4 抗体[2]，因而病理上沉积的 IgG 亚型是以 IgG4 为主，但是我们也经常可见组织上存在 IgG1、IgG2、IgG3 的沉积，不同 IgG 亚型固定补体的能力不同，继而会造成肾脏病理损伤的程度不同。目前对于 IMN 中不同 IgG 亚型对肾脏病理损害作用的研究尚未见报道，为了明确不同 IgG 亚型对肾脏病理损伤的作用，我们选取 2015 年 1 月至 2018 年 6 月郑州大学第一附属医院肾内科经皮肾脏穿刺活检术诊断为 IMN 的患者资料，旨在比较单纯 IgG4 沉积与 IgG4 合并其他不同 IgG 亚型沉积的临床病理特征，结果如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2015 年 1 月至 2018 年 6 月在郑州大学第一附属医院肾活检证实为 IMN 的 1099 例患者的临床病理及诊疗资料，并从中筛选出符合要求的 IMN 患者。纳入标准：经肾活检组织病理确诊为特发性膜性肾病的患者。排除标准：（1）非 MN 病变，如系膜增生性肾小球肾炎、局灶节段行肾小球硬化、狼疮性肾炎等；(2) 继发性 MN，如系统性红斑狼疮、慢性乙型病毒性肝炎、恶性肿瘤等；（3）合并其他疾病，如合并急性肾衰竭、合并血栓栓塞等；（4）IgG4 合并 2 种或 2 种以上其他不同 IgG 亚型沉积，如 IgG4 同时合并 IgG1 和 IgG2 沉积患者；（5）肾小球数 <10 个 （6）临床病理资料不完整；伴有感染性疾病 (7)随访不足半年者。该研究经郑州大学第一附属医院科研项目伦理审查委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 分组　根据肾脏病理 IgG 亚型的结果，将筛选出的患者分为单纯 IgG4 沉积组，IgG4 合并 IgG1 沉积组，IgG4 合并 IgG2 沉积组，IgG4 合并 IgG3 沉积组。

1.2.2 临床资料收集　收集符合标准的 604 例 IMN 患者的基线资料及随访数据,主要包括肾穿当次的年龄、性别、血压、血常规、血尿素氮、血肌酐、血尿酸、血 PLA2R-Ab 滴度、24h 尿蛋白及病理诊断、治疗方案及每次复查时的血肌酐、血白蛋白、尿点式蛋白、24h 尿蛋白等。

1.2.3 病理资料及判断标准　肾组织标本分别行光镜、免疫荧光和电镜检查。使用 Ehrenreich-Churg 分期标准，将 IMN 分为Ⅰ～Ⅳ期[3]。为便于统计，当分期介于两个标准之间时，以高分期为最终分期，如Ⅰ～Ⅱ期时，归为Ⅱ期。参照郭艳红等人[4]的文献将肾小管萎缩、肾间质纤维化及肾小动脉损伤进行半定量分级：肾小管萎缩、肾间质纤维化病变面积为 0 记为 0 分、＜25%记为 1 分、25-50%记为 2 分、＞50%记为 3 分；肾小动脉损伤为无病变记为 0 分、血管壁增厚记为 1 分、血管壁增厚且血管腔狭窄记为 2 分。免疫荧光染色强度＜1+为阴性，染色强度≥1+为阳性。

1.2.4 随访　以该患者肾活检日期为起点，记录患者半年内每次就诊时的血肌酐、血白蛋白、尿点式蛋白、24h 尿蛋白。采用 2012 年改善全球肾脏病预后组织（KDIGO）指南对 IMN 预后的定义标准：24 h 尿蛋白量＜0.3 g（或 T/Cr＜0.3g/g）、血白蛋白水平及血肌酐水平正常定义为完全缓解（CR）；0.3g≤24 h 尿蛋白量＜3.5 g（或 T/Cr 0.3-3.5mg/g），且较基线下降 50%以上，且血清白蛋白较基线值有所升高或正常，血肌酐稳定。定义为部分缓解（PR）；否则定义为未缓解。缓解率=（完全缓解+部分缓解）/病例数。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据的统计学处理。两独立样本计数资料用例数（百分比）

chinaXiv:202212.00096v1

表示，2×2 表组间比较采用卡方检验或校正卡方检验或 *Fisher* 确切概率法，R×C 表两组多分类有序资料组间比较采用 *Wilcoxon* 秩和检验。两独立样本正态分布的计量资料用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用 *t* 检验或校正 *t* 检验，非正态分布的计量资料用中位数（25%，75%）表示，组间比较用 *Wilcoxon* 秩和检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制肾脏预后不良的生存曲线，生存曲线比较采用 Log-rank 检验，以 P<0.05 为差异有统计学意义。采用 GraphPadPrism 5.0 软件绘制图表。

2 结果

2.1 不同 IgG 亚型沉积患者的临床特征比较　与单纯 IgG4 沉积组比较，临床表现上，合并 IgG1 沉积组中 24h 尿蛋白定量更高（P<0.05）；合并 IgG2 沉积组中各项均无显著差异（P均>0.05）；合并 IgG3 沉积组中白细胞、中性粒细胞、单核细胞、24h 尿蛋白定量更高（P均<0.05），见表 1。

表 1 单纯 IgG4 沉积与 IgG4 合并其他不同 IgG 亚型沉积患者的一般资料及实验室指标比较[n(%)，M(1/4，3/4)，$\bar{x}\pm s$]

Table 1 Comparison of demographic and laboratory data between patients with simple IgG4 deposition and IgG4 combined with other different IgG subtypes deposition [n(%)，M1/4，3/4)，$\bar{x}\pm s$]

项目	单纯 IgG4 沉积（n=259）	合并 IgG1 沉积（n=259）	P值	合并 IgG2 沉积（n=29）	P值	合并 IgG3 沉积（n=57）	P值
年龄（岁）	47.00(35.00,58.00)	48.00(38.00,57.00)	0.461	49.00(37.00,60.00)	0.460	49.00(41.00,59.00)	0.157
性别（男）	142（55.0）	150（57.9）	0.510	17（58.6）	0.713	37（64.9）	0.173
体重（Kg）	68.00(60.80,76.00)	68.00(60.00,76.00)	0.949	67.00(62.00,75.80)	0.990	70.00(62.90,76.00)	0.315
收缩压（mm Hg）	130.00(120.00,140.00)	131.00(122.00,142.00)	0.397	131(120.00,142.80)	0.721	130.00(123.00,139.50)	0.896
舒张压（mm Hg）	82.00(76.00,90.00)	85.00(78.00,91.00)	0.108	80.00(76.30,87.00)	0.534	82.00(78.00,89.50)	0.667
白细胞（10^9/L）	6.50(5.40,8.00)	6.30(5.10,8.40)	0.635	6.55(5.08,9.38)	0.597	7.29(5.80,9.30)*	0.012
红细胞（10^12/L）	4.27(3.93,4.65)	4.35(3.94,4.79)	0.275	4.36(3.89,4.72)	0.901	4.35(4.11,4.88)	0.077
血红蛋白（g/L）	130(119,140)	131(121,145)	0.261	129(121.3,139.8)	0.959	133(124,144)	0.123
血小板（10^9/L）	228.00(192.00,269.00)	230.00(187.00,264.50)	0.820	209.00(174.00,253.50)	0.394	215.00(186.00,239.00)	0.056
中性粒细胞（10^9/L）	3.70(3.00,4.80)	3.60(2.76,5.20)	0.893	3.82(2.69,6.21)	0.450	4.17(3.40,6.40)*	0.009
淋巴细胞（10^9/L）	2.00(1.60,2.46)	2.03(1.50,2.53)	0.940	1.78(1.53,2.35)	0.284	2.07(1.62,2.70)	0.279
单核细胞（10^9/L）	0.46(0.36,0.59)	0.46(0.37,0.60)	0.705	0.42(0.33,0.60)	0.750	0.50(0.42,0.67)*	0.004
嗜酸性粒细胞（10^9/L）	0.13(0.06,0.22)	0.12(0.07,0.22)	0.732	0.14(0.06,0.24)	0.723	0.12(0.07,0.18)	0.446
血清 K(mmol/L)	4.34(4.10,4.55)	4.26(4.00,4.58)	0.213	4.36(4.08,4.50)	0.811	4.45(4.06,4.75)	0.167
血清 Na(mmol/L)	144.00(141.90,146.00)	143.80(141.00,145.30)	0.353	143.50(140.00,146.00)	0.732	144.00(142.00,145.75)	0.340
血清 Cl(mmol/L)	106.00(103.90,108.20)	106.00(103.00,108.00)	0.365	105.00(102.25,109.15)	0.747	106.00(103.83,108.00)	0.814
血清 Ca(mmol/L)	2.06±0.14	2.05±0.13	0.631	2.02±0.14	0.150	2.07±0.12	0.595
血清 Mg(mmol/L)	0.95(0.88,1.01)	0.94(0.88,1.00)	0.598	0.99(0.88,1.05)	0.148	0.97(0.91,1.03)	0.072
血清 P(mmol/L)	1.20(1.07,1.32)	1.15(1.06,1.31)	0.284	1.17(1.05,1.32)	0.378	1.15(1.03,1.30)	0.271
血清 CO2(mmol/L)	25.30(23.10,27.90)	25.50(22.95,28.00)	0.846	25.60(24.10,27.68)	0.648	25.80(23.10,27.08)	0.948
尿素氮（mmol/L）	4.72(3.80,5.80)	4.80（3.83,6.00)	0.733	4.95(3.98,6.40)	0.565	4.7(3.94,6.33)	0.608
血清肌酐（μmol/L）	65.00(55.00,76.00)	65.00(55.00,76.00)	0.960	60.50(54,78.75.00)	0.763	71.00(58.40,83.00)	0.057
尿酸（μmol/L）	310.00(261.00,376.00)	306.00(260.00,371.00)	0.913	299.50(249.00,345.50)	0.300	295.00(241.00,371.00)	0.444
血清白蛋白（g/L）	26.50(21.68,30.05)	25.60(21.55,30.70)	0.545	24.60（20.35，27.70）	0.135	25.85(23.30,31.20)	0.548
24h 尿蛋白定量（g）	3.37(1.66，6.01)	4.20(2.26,6.94)*	0.011	4.31(2.70,6.79)	0.093	4.81(2.24,6.79)*	0.023
PLA2R-Ab 滴度(PU/ml)	29.60（8.90,76.80)	28.80(8.80,92.60)	0.940	46.55(11.33,95.90)	0.620	29.55(11.20.70.65)	0.996

注：各组均与单纯 IgG4 沉积组相比较，*为 P<0.05

2.2 不同 IgG 亚型沉积患者的病理检查结果及治疗方案比较　与单纯 IgG4 沉积组比较，病理上，合并 IgG1 沉积组中组织 C3、C4、λ阳性沉积率更高（P均<0.05）；合并 IgG2 沉积组中组织 C3 阳性沉积率更高（P<0.05）。合并 IgG3 沉积组中组织 C3、C4、C1q 阳性沉积率更高（P均<0.05）。治疗方案上两两比较均无统计学显著差异（P均>0.05），见表 2。

chinaXiv:202212.00096v1

表 2 单纯 IgG4 沉积与 IgG4 合并其他不同 IgG 亚型沉积患者病理检查结果及治疗方案比较[*n*(%)]

Figure 2 Comparison of pathological and therapeutic data between patients with simple IgG4 deposition and IgG4 combined with other different IgG subtypes deposition [n(%)]

项目		单纯 IgG4 沉积（n=259）	合并 IgG1 沉积（n=259）	*P*	合并 IgG2 沉积（n=29）	*P*	合并 IgG3 沉积（n=57）	*P*
免疫荧光沉积	IgG	250（96.5）	257（99.2）*	0.033	28（96.6）	1.000	55（96.5）	1.000
	IgM	79（30.5）	99（38.2）	0.064	13（44.8）	0.117	24（42.1）	0.091
	IgA	6（2.3）	6（2.3）	1.000	0（0.0）	1.000	1（1.8）	1.000
	C3	116（44.8）	165（63.7）*	0.000	20（69.0）*	0.013	36（63.2）*	0.012
	C4	22（8.5）	44（17.0）*	0.004	5（17.2）	0.23	15（26.3）*	0.000
	C1q	4（1.5）	11（4.2）	0.06	1（3.4）	0.414	9（15.8）*	0.000
	FRA	8（3.1）	6（2.3）	0.588	0（0.0）	1.000	0（0.0）	0.380
	κ	174（67.2）	181（69.9）	0.508	22（75.9）	0.342	36（63.2）	0.560
	λ	161（62.2）	187（72.2）*	0.015	19（65.5）	0.723	33（57.9）	0.549
病理分期	1	35（13.5）	47（18.1）	0.063	4（13.8）	0.463	9（15.8）	0.240
	2	168（64.9）	169（65.3）		21（72.4）		40（70.2）	
	3	56（21.6）	43（16.6）		4（13.8）		8（14.0）	
肾小管萎缩半定量积分	0	154(59.5)	151(58.3)	0.799	19(65.5)	0.746	24(42.1)	0.019
	1	28(10.8)	24(9.3)		2(6.9)		7(12.3)	
	2	37(14.3)	47(18.1)		2(6.9)		14(24.6)	
	3	40(15.4)	37(14.3)		6(20.7)		12(21.1)*	
肾间质病变半定量积分	0	152(58.7)	147(56.8)	0.610	16(55.2)	0.484	18(31.6)	0.002
	1	40(15.4)	40(15.4)		2(6.9)		19(33.3)	
	2	63(24.3)	67(25.9)		11(37.9)		18(31.6)	
	3	4(1.5)	5(1.9)		0(0)		2(3.5)*	
肾小动脉损伤半定量积分	0	126(48.6)	111(42.9)	0.233	12(41.4)	0.578	21(36.8)	0.123
	1	64(24.7)	72(27.8)		9(31.0)		17(29.8)	
	2	69(26.6)	76(29.3)		8(27.6)		19(33.3)	
治疗方案	激素/免疫抑制剂	202(78.0)	214(82.6)	0.185	24(82.8)	0.554	48(84.2)	0.296
	ACEI/ARB	160(61.8)	149(57.5)	0.325	15(51.7)	0.293	36(36.2)	0.846
半年内预后	完全缓解	49(35.8)	42(32.1)	0.723	5(35.7)	0.683	13(48.1)	0.408
	部分缓解	43(31.4)	58(44.3)		6(42.9)		6(22.2)	
	未缓解	45(32.8)	31(23.6)		3(21.4)		8(29.7)	

注：各组均与单纯 IgG4 沉积组相比较，*为 $P<0.05$

2.3　不同 IgG 亚型沉积组患者预后比较　半年内单纯 IgG4 沉积组完全缓解 49 例，部分缓解 43 例；合并 IgG1 沉积组完全缓解 42 例，部分缓解 58 例；合并 IgG2 沉积组完全缓解 5 例，部分缓解 6 例；合并 IgG3 沉积组完全缓解 13 例，部分缓解 6 例。预后无统计学显著差异（P＞0.05），见图 1。

chinaXiv:202212.00096v1

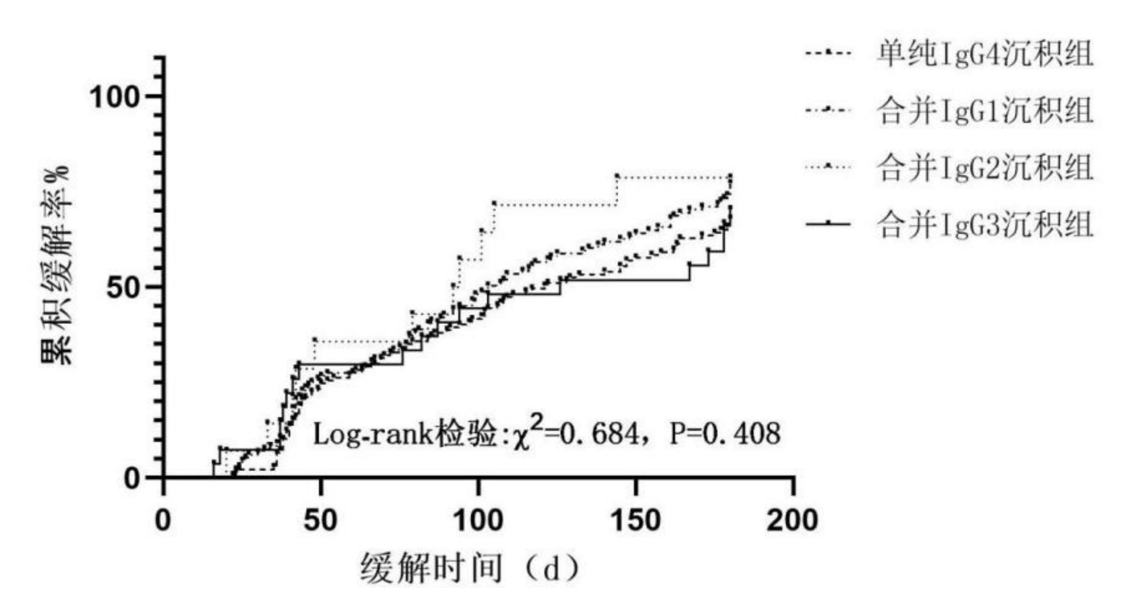


图 1 单纯 IgG4 组沉积与 IgG4 合并其他不同 IgG 亚型沉积组累计缓解率比较

Figure 1 Comparison of cumulative remission rates between patients with simple IgG4 deposition and IgG4 combined with other different IgG subtypes deposition

3 讨论

近年来研究表明[5,6]，由于环境污染、人口老龄化和肾活检的普及化等因素，MN 的发病率和 MN 在原发性肾小球疾病中的占比均呈上升趋势，其中 IMN 约占 MN 的 80%，因此研究 IMN 的临床病理特点具有重大意义。IgG4 是 IMN 免疫复合物中发现的主要 IgG 亚型，而 IgG1、IgG2 和 IgG3 则常多发现于恶性肿瘤、红斑狼疮、感染或药物等引起的继发性 MN 病例中[7-9]，但在 IMN 中 IgG4 常伴有少量的其他 IgG 亚类的沉积[10]。

本研究通过对比单纯 IgG4 沉积患者与 IgG4 沉积合并其他不同 IgG 亚型沉积患者的临床及病理特征，发现合并其他不同 IgG 亚型沉积的患者，可表现为不同程度的肾功能减退和肾脏病理改变，其原因可能与不同 IgG 亚型导致固定补体的能力不同，进而引起不同强度的炎症反应有关。IgG 根据主链抗原性差别、二硫键位置和数目的不同可分为 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 这 4 个亚类。免疫球蛋白可通过多个效应系统发挥生物效应，但是对于 IgG 抗体而言，最重要的效应器功能是通过补体与 Fc 受体（Fc-Rs）介导的。IgG 亚类与 Fc-Rs 亲和力的差异，导致它们引起的炎症强度出现差异[11]。

合并 IgG2 沉积组与单纯 IgG4 沉积组相比，除了肾组织拥有更高的 C3 沉积率外无其他明显差异，这可能与 IgG2 激活补体能力较弱有关。IgG2 仅针对中性粒细胞上的 FcγRIIa，并且可能针对 NK 细胞、巨噬细胞上的 Fc RIIIa[12]。这使合并 IgG2 沉积组的造成临床、病理损伤与单独 IgG4 沉积组无明显差异。

既往研究已经证实 IgG1 和 IgG3 主要通过 Th1 细胞分泌的细胞因子 INF-γ、IL-2、TNF-β 发挥细胞毒作用，而 IgG4 主要通过 Th2 系统激活 B 淋巴细胞参与免疫应答[7]。IgG4 合并 IgG1 沉积组与合并 IgG3 沉积组可能同时激活 Th1、Th2 系统，使其具有比单独 IgG4 沉积组更强的免疫效应。

合并 IgG1 沉积组与单纯 IgG4 沉积组相比，C3、C4、λ 阳性沉积率、24 小时尿蛋白量更高。IgG1 可结合所有 Fc-Rs，这使其具有很强的补体激活能力[13]。补体 C3、C4 沉积强度的增加，提示形成膜攻复合物水平更高，损伤肾脏固有细胞，进而使肾脏病理损害加重，从而导致 24 小时尿蛋白等临床症状加重。

合并 IgG3 沉积组与单纯 IgG4 组相比，白细胞、中性粒细胞、单核细胞等炎症相关指标更高，提示合并 IgG3 沉积的患者可能处于更活跃的炎症状态。IMN 致病的关键环节在于沉积于足细胞的免疫复合物可活化激活补体，最终导致细胞骨架重组、裂隙膜片丧失和蛋白尿。根据不同的免疫复合物特性，补体激活存在替代途径、凝集素途径及经典途径等不同途径[14]。IgG1、IgG2、IgG3 可通过 Fc 区与 C1q 结合激活补体经典途径[15]，其中 IgG3 对补体组分 C1q 和 Fc-Rs 有较高的亲和力，使其在四种亚类中具有最高的补体激活效应[16]，而 IgG4 铰链区结构僵硬，其中的二硫键易断裂形成由一条轻链和一条重链组成的“半分子”，不同半

chinaXiv:202212.00096v1

分子可相互结合重组，使其不能通过经典途径激活补体[17,18]。单独沉积于肾组织的 IgG4 可能通过替代途径或甘露糖凝集素途径激活补体级联反应[19,20]。C1q 是补体途径的第一个组成部分，其存在表明经典补体途径的激活[21]。与单纯 IgG4 沉积组相比，合并 IgG3 沉积组病理上组织 C3、C4、C1q 阳性沉积率更高。这提示 IgG3 可能单独或者与肾小球沉积物中占优势的 IgG4 一起，通过经典途径激活补体系统[22-24]，造成更严重的肾脏损伤，与本研究中发现 IgG4 合并 IgG3 组肾脏组织上肾小管萎缩及肾间质病变较单纯 IgG4 沉积组更为严重的情况相符，这些因素加重了临床表现，表现为更高水平的 24h 尿蛋白定量。

然而，本研究发现合并不同 IgG 亚型沉积组与单纯 IgG4 沉积组患者随访半年时的缓解率无显著差异。

本研究存在一定的局限性，如为单中心研究，样本量较少，缺少对患者长期预后的随访。为了进一步研究 IMN 肾脏免疫复合物沉积的特点,还需扩大样本量进行多中心研究、长期随访患者来探究合并不同 IgG 亚型沉积 IMN 患者的自然变化规律。

综上所述，本研究结果表明，合并其他不同 IgG 亚型沉积的 IMN 患者与单纯 IgG4 沉积患者相比，具有更严重的临床病理表现。其中合并 IgG3 沉积组具有最突出的临床、病理表现，这提示我们进一步探索肾脏免疫复合物沉积的重要性。

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] Wu L, Lai J, Ling Y, Weng Y, Zhou S, Wu S, Jiang S, Ding X, Jin X, Yu K, Chen Y. A Review of the Current Practice of Diagnosis and Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy in China. Med Sci Monit. 2021 Feb 7;27:e930097. doi: 10.12659/MSM.930097. PMID: 33550324; PMCID: PMC7876949.

[2] Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Jun 7;12(6):983-997. doi: 10.2215/CJN.11761116. Epub 2017 May 26. Erratum in: Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Sep 7;12 (9):1528. PMID: 28550082; PMCID: PMC5460716.

[3] Mirza MK, Kim L, Kadambi PV, Chang A, Meehan SM. Membranous nephropathy transplanted in the donor kidney: observations of resolving glomerulopathy in serial allograft biopsies. Nephrol Dial Transplant. 2014 Dec;29(12):2343-7. doi: 10.1093/ndt/gfu333. Epub 2014 Oct 23. PMID: 25342301.

[4] 郭艳红, 郑丹侠, 王悦. 年轻人膜性肾病的临床病理特点及治疗效果[J]. 中国血液净化,2017,16(4):242-246,272

[5] Xu X ,Wang G,Chen N，et a1． Long-Term Exposure to Air Polhtion and Increased Risk of Membranous Nephropathy in China［J］． J Am Soc Nephrol，2016，27(12):3739-3746. doi:10.1681/ASN.2016010093

[6] Hou JH, Zhu HX, Zhou ML, Le WB, Zeng CH, Liang SS, Xu F, Liang DD, Shao SJ, Liu Y, Liu ZH. Changes in the Spectrum of Kidney Diseases: An Analysis of 40,759 Biopsy-Proven Cases from 2003 to 2014 in China. Kidney Dis (Basel). 2018 Feb;4(1):10-19. doi: 10.1159/000484717. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29594138; PMCID: PMC5848489.

[7] Doi T, Mayumi M, Kanatsu K, Suehiro F, Hamashima Y. Distribution of IgG subclasses in membranous nephropathy. Clin Exp Immunol. 1984 Oct;58(1):57-62. PMID: 6383668; PMCID: PMC1576972.

[8] Kuroki A, Shibata T, Honda H, Totsuka D, Kobayashi K, Sugisaki T. Glomerular and serum IgG subclasses in diffuse proliferative lupus nephritis, membranous lupus nephritis, and idiopathic membranous nephropathy. Intern Med. 2002 Nov;41(11):936-42. doi: 10.2169/internalmedicine.41.936. PMID: 12487163.

[9] Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A, Okuyama S, Masai R, Maki N, Kigawa A, Sawada K, Imai H. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2004 Mar;19(3):574-9. doi: 10.1093/ndt/gfg616. PMID: 14767011.

[10] Filippone EJ. Idiopathic membranous nephropathy and IgG4: an interesting relationship. Clin Nephrol. 2014 Jul;82(1):7-15. doi: 10.5414/CN107768. PMID: 23380389; PMCID: PMC4928035.

[11] Hogarth PM, Pietersz GA. Fc receptor-targeted therapies for the treatment of inflammation, cancer and beyond. Nat Rev Drug Discov. 2012 Mar 30;11(4):311-31. doi: 10.1038/nrd2909. PMID: 22460124.

chinaXiv:202212.00096v1

ChinaXiv合作期刊

[12] Bruhns P, Iannascoli B, England P, Mancardi DA, Fernandez N, Jorieux S, Daëron M. Specificity and affinity of human Fcgamma receptors and their polymorphic variants for human IgG subclasses. Blood. 2009 Apr 16;113(16):3716-25. doi: 10.1182/blood-2008-09-179754. Epub 2008 Nov 18. PMID: 19018092.
[13] Kapur R, Einarsdottir HK, Vidarsson G. IgG-effector functions: "the good, the bad and the ugly". Immunol Lett. 2014 Aug;160(2):139-44. doi: 10.1016/j.imlet.2014.01.015. Epub 2014 Feb 1. PMID: 24495619.
[14] 吴冕,王凉.特发性膜性肾病相关靶抗原及补体途径研究进展[J].医学综述,2020,26(14):2733-2737. DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2020.14.006.
[15] Valenzuela NM, Schaub S. The Biology of IgG Subclasses and Their Clinical Relevance to Transplantation. Transplantation. 2018 Jan;102(1S Suppl 1):S7-S13. doi: 10.1097/TP.0000000000001816. PMID: 29266057.
[16] 邵媛媛.IgG 亚型与部分血液系统疾病的相关性[J].中国实验血液学杂志,2015,23(1):274-277. DOI:10.7534/j.issn.1009-2137.2015.01.052.
[17] Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, Taylor FR. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. Curr Opin Rheumatol. 2011 Jan;23(1):119-24. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283412fd4. Erratum in: Curr Opin Rheumatol. 2011 Mar;23(2):227. Taylora, Frederick R [corrected to Taylor, Frederick R]. PMID: 21124094.
[18] van der Neut Kolfschoten M, Schuurman J, Losen M, Bleeker WK, Martínez-Martínez P, Vermeulen E, den Bleker TH, Wiegman L, Vink T, Aarden LA, De Baets MH, van de Winkel JG, Aalberse RC, Parren PW. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. Science. 2007 Sep 14;317(5844):1554-7. doi: 10.1126/science.1144603. PMID: 17872445.
[19] 李珺,刘刚,赵明辉.补体参与特发性膜性肾病发病机制的研究进展[J].中华肾脏病杂志,2010,26(12):934-938. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2010.12.017.
[20] Dong HR, Wang YY, Cheng XH, Wang GQ, Sun LJ, Cheng H, Chen YP. Retrospective Study of Phospholipase A2 Receptor and IgG Subclasses in Glomerular Deposits in Chinese Patients with Membranous Nephropathy. PLoS One. 2016 May 25;11(5):e0156263. doi: 10.1371/journal.pone.0156263. PMID: 27223897; PMCID: PMC4880286.
[21] Segawa Y, Hisano S, Matsushita M, Fujita T, Hirose S, Takeshita M, Iwasaki H. IgG subclasses and complement pathway in segmental and global membranous nephropathy. Pediatr Nephrol. 2010 Jun;25(6):1091-9. doi: 10.1007/s00467-009-1439-8. Epub 2010 Feb 12. PMID: 20151159.
[22] Ronco P, Debiec H. Pathogenesis of membranous nephropathy: recent advances and future challenges. Nat Rev Nephrol. 2012 Feb 28;8(4):203-13. doi: 10.1038/nrneph.2012.35. PMID: 22371247.
[23] Beck LH Jr, Salant DJ. Membranous nephropathy: from models to man. J Clin Invest. 2014 Jun;124(6):2307-14. doi: 10.1172/JCI72270. Epub 2014 Jun 2. PMID: 24892704; PMCID: PMC4089468.
[24] Beck LH Jr, Salant DJ. Membranous nephropathy: recent travels and new roads ahead. Kidney Int. 2010 May;77(9):765-70. doi: 10.1038/ki.2010.34. Epub 2010 Feb 24. PMID: 20182413.

chinaXiv:202212.00096v1